



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **6738**

BUENOS AIRES, 23 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002358-13-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Dirección de



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **6738**

Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

§ Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

6738

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TEMOZOLOMIDA FADA y nombre/s genérico/s TEMOZOLOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **6738**

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión e Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002358-13-9

DISPOSICIÓN Nº: **6738**

Df. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6738

Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: las cápsulas de temozolomida se indican para el
tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario es decir
en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la
enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona.
Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se
encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el



6738

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad o mejora de la sobrevida.

Concentración/es: 20.00 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20.00 mg.

Excipientes: GELATINA 57.0 mg, ACIDO ESTEARICO 4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 mg, ACIDO TARTARICO 2 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 3.50 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 5 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 250 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR (SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

gn



6738

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15°C.
hasta 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazina. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad o mejora de la sobrevida.

Concentración/es: 100.00 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100.00 mg.

Excipientes: GELATINA 57.0 mg, ACIDO ESTEARICO 7 mg, DIOXIDO DE SILICIO



6738

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

COLOIDAL 0.6 mg, ACIDO TARTARICO 4 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171)
3.50 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 25 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P.
450 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR
(SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA,
SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000
CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15°C.
hasta 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: las cápsulas de temozolomida se indican para el



6738

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad o mejora de la supervivencia.

Concentración/es: 250.00 mg de TEMOZOLOMIDA.

5, Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250.00 mg.

Excipientes: GELATINA 57.0 mg, ACIDO ESTEARICO 9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.8 mg, ACIDO TARTARICO 5 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 3.50 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 40 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 550 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR (SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA,



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000
CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15°C.
hasta 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

6738

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE .

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

6738

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



TEMOZOLOMIDA FADA
TEMOZOLOMIDA 20 mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote - Vencimiento

Composición

Cada cápsula TEMOZOLAMIDA contiene:

Temozolomida	20 mg
<i>Excipientes:</i>	
Glicolato sódico de almidón	5 mg
Acido esteárico	4 mg
Acido Tartárico	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.3 mg
Lactosa anhidra c.s.p	250 mg
Gelatina	57.0mg
Dioxido de titanio (E171)	3.50 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACIONES


TEMOZOLOMIDA 20MG – 100MG – 250 MG para todas sus concentraciones en envases con 20 cápsulas. Envases con 250, 500 y 1000 cápsulas para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado n°

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Comercialización
Director Técnico
Farmacéutico M. 49

Proyecto de Rótulo y Etiquetas

TEMOZOLOMIDA FADA
TEMOZOLOMIDA 100 mg
Cápsulas

6738



Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote - Vencimiento

Composición

Cada cápsula TEMOZOLOMIDA contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	25 mg
Acido esteárico	7 mg
Acido tartárico	4 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Lactosa anhidra c.s.p	450 mg
Gelatina	57 mg
Dioxido de titanio (E171)	3.50mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO
CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA.**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACIONES

TEMOZOLOMIDA 20MG – 100MG - 250 MG para todas sus concentraciones en
envases con 20 cápsulas. Envases con 250, 500 y 1000 cápsulas para USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado n°

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

Proyecto de Rótulo y Etiquetas
Industria Argentina

6738



TEMOZOLAMIDA FADA
TEMOZOLAMIDA 250 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote - Vencimiento

Composición

Cada cápsula TEMOZOLAMIDA contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	40 mg
Acido esteárico	9 mg
Acido tartárico	5 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.8 mg
Lactosa anhidra c.s.p	550 mg
Gelatina	57 mg
Dióxido de titanio (E171)	3.50 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO
CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA.**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACIONES

TEMOZOLOMIDA 20MG - 100 MG- 250MG para todas sus concentraciones en
envases con 20 cápsulas. Envases con 250, 500 y 1000 cápsulas para USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado n°

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 - Pompeya - Bs.As. - Rep. Argentina


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

Proyecto de Prospecto Interno

6738



TEMOZOLOMIDA FADA

TEMOZOLOMIDA 20 mg - 100 mg - 250 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición

Cada cápsula TEMOZOLAMIDA contiene:

Temozolomida 20 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	5 mg
Acido esteárico	4 mg
Acido Tartárico	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.3 mg
Lactosa anhidra c.s.p	250 mg
Gelatina	57.0mg
Dioxido de titanio (E171)	3.50 mg

Cada cápsula TEMOZOLOMIDA 100 contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	25 mg
Acido esteárico	7 mg
Acido tartárico	4 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Lactosa anhidra c.s.p	450 mg
Gelatina	57 mg
Dioxido de titanio (E171)	3.50mg

Cada cápsula TEMOZOLAMIDA contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	40 mg
Acido esteárico	9 mg
Acido tartárico	5 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.8 mg
Lactosa anhidra c.s.p	550 mg
Gelatina	57 mg
Dióxido de titanio (E171)	3.50 mg


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6738



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. CÓDIGO ATC: L01A X03.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción:

La temozolomida no actúa directamente sino que a través de una rápida conversión noenzimática y a un pH fisiológico del compuesto reactivo MTIC. La citotoxicidad del MTIC es permanentemente debida a una alquilación de DNA. Esta alquilación ocurre principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de guanina.

La eficacia antitumoral de la temozolomida fue comprobada en animales de experimentación.

En tumores murinos, temozolomida (40 a 100 mg/kg/día) prolongó significativamente la vida de roedores con leucemia o linfoma por más del 50%. También demostró una actividad antitumoral contra tumores sólidos en murinos, incluyendo sarcoma, plasmacitoma, melanoma y en carcinoma de pulmón de Lewis. Temozolomida demostró que interfiere con la proteína quinasa C-dependiente de la fosforilación de la molécula de adhesión a la alfa-6-integrina. Este efecto parece reducir la unión dependiente de la integrina fosforilada de las células cancerosas del tejido endotelial, minimizando la ocurrencia de metástasis distantes. En estudios clínicos se ha demostrado la eficacia clínica de pacientes con glioblastoma multiforme, en progresión o recalda después de cirugía y radioterapia, en pacientes con astrocitoma anaplásico y en melanoma metastásico.

FARMACOCINÉTICA


Absorción:

La temozolomida es rápida y completamente absorbida después de la administración oral, la concentración pico en el plasma ocurre en la 1 a hora. Las comidas disminuyen el promedio y la extensión de la absorción de la temozolomida.

La concentración del pico plasmático y el AUC disminuyen de 32% y 9% respectivamente y el Tmax aumentó de 2 veces (de 1,1 a 2,25 horas) cuando la medicación es administrada después de un desayuno con alto contenido en grasas.

Metabolismo y Eliminación:

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico en especies activas, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y en el metabolito ácido temozolomida. MTIC se hidroliza aún en 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC). Las enzimas del citocromo P450 sólo juega un papel menor en el metabolismo de


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandri
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.H. 14.749

6738



temozolomida y MTIC. Con relación a AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es 2,4% y 23%, respectivamente. Aproximadamente 38% de dosis radiactiva total de temozolomida administrada se recuperó después de 7 días; 37,7% en orina y 0,8% en heces. La mayoría de la recuperación de radioactividad en orina es en forma de temozolomida sin cambios (5,6%), AIC (12%), metabolito de ácido temozolomida (2,3%) y metabolito(s) polar sin identificación (17%). El clearance global de temozolomida es aproximadamente 5,5 L/h/m².

Poblaciones especiales:

No hay influencia de la edad entre 19 a 78 años sobre la farmacocinética del producto. Se debe tener precaución cuando temozolomida se administra a pacientes con deterioro renal severo. No se ha estudiado temozolomida en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes con Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de temozolomida en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child's-Pugh, Clase I - II) fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Se debe tener precaución cuando se administre temozolomida a pacientes con deterioro hepático severo.

Pacientes pediátricos:

No hay experiencias clínicas del uso de temozolomida en niños por debajo de los 3 años de edad.

Género:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que las mujeres tienen un clearance aproximadamente 5% menor (ajustado por área de superficie corporal) para temozolomida que los varones. Las mujeres tienen mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia Grado 4 en el primer ciclo de terapia que los varones.

Raza:


No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de temozolomida.

Uso de Tabaco:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que el clearance oral de temozolomida es similar en fumadores y en no-fumadores.

Clearance de creatinina:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que el clearance de creatinina superiores al rango 36-130 mL/min/m² no tiene efecto sobre el clearance de temozolomida después de la administración oral. No se ha estudiado la


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandero
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico N.º. 14.749

6738



farmacocinética de temozolomida en pacientes con función renal seriamente deteriorada ($CL_{Cr} < 36 \text{ mL/min/m}^2$).

INDICACIONES

Las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario, es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona.

Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad, o mejora de la supervivencia.

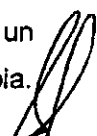
POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis de temozolomida debe ajustarse de acuerdo al nadir y recuento de neutrófilos y de plaquetas en el ciclo previo y a los recuentos de neutrófilos y plaquetas al momento de iniciar el siguiente ciclo, (Ver Tabla 1). La dosis es de 150 mg/m^2 por vía oral una vez al día durante 5 días por cada ciclo de tratamiento de 28 días. Si tanto el nadir y el día de la dosis (Día 29, Día 1 del siguiente ciclo), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) son $> 1,5 \times 10^9/\text{L}$ ($1500/\mu\text{L}$), y ambos, el nadir y el Día 29, Día 1 del siguiente ciclo, el recuento de plaquetas es $> 100 \times 10^9/\text{L}$ ($100.000/\mu\text{L}$), la dosis se puede aumentar a $200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 5 días consecutivos por cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Durante el tratamiento, se debe obtener un recuento sanguíneo completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de ese día, y semanalmente hasta que RAN se encuentre por encima de $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ($1500/\mu\text{L}$) y el recuento de plaquetas exceda los $100 \times 10^9/\text{L}$ ($100.000/\mu\text{L}$). El siguiente ciclo con temozolomida no debe comenzarse hasta que el recuento de plaquetas y RAN sobrepasen estos niveles.

Si RAN cae por debajo de $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ($1000/\mu\text{L}$) o el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ($50000/\mu\text{L}$) durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en 50 mg/m^2 , pero no por debajo de los 100 mg/m^2 , la dosis más baja recomendada.

La terapia con temozolomida puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad. En el estudio clínico, el tratamiento podría continuarse durante un máximo de 2 años, pero se desconoce el tiempo de duración óptimo de la terapia.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leonardo
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

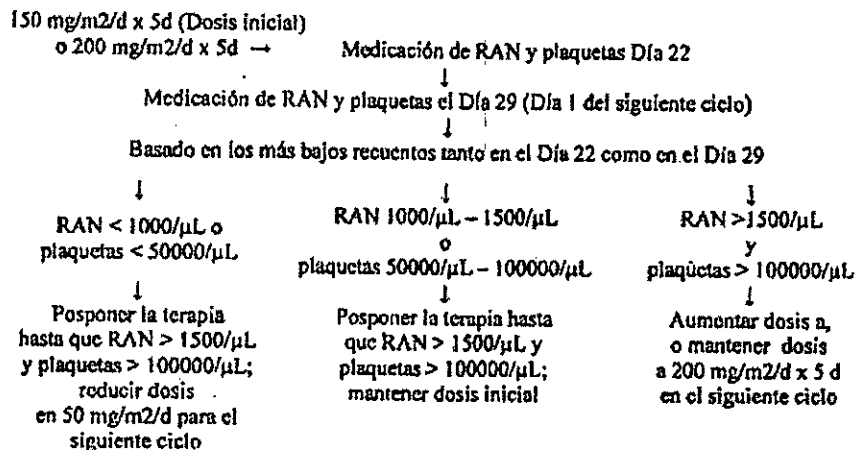


Para el cálculo de la dosis de temozolomida basado en el área de superficie corporal (ASC), ver Tabla 2. Para la sugerencia de combinaciones de la cápsula basadas en la dosis diaria, ver Tabla 3.

En el estudio clínico, temozolomida se administró en condiciones de ayuno y sin ayuno; sin embargo, dado que la absorción se ve afectada por la comida se recomienda la consistencia de la administración con respecto a la comida. No existen restricciones en la dieta con temozolomida. Para reducir las náuseas y vómitos, temozolomida se debe tomar con el estómago vacío. Se recomienda su administración antes de acostarse. Se puede administrar terapia antiemética antes y/o después de la administración de temozolomida.

Las cápsulas de temozolomida no deben ser abiertas o masticadas. Deben ser tragadas enteras con un vaso de agua.

Tabla 1. Tabla de Modificaciones de la Dosis




 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico N.º. 14.749


6738



Tabla 2

Cálculo de la dosis diaria en base al área de superficie corporal (ASC) por 5 días consecutivos por ciclo de tratamiento de 28 días para el ciclo de quimioterapia inicial (150 mg/m²) y para los subsecuentes ciclos de quimioterapia (200 mg/m²) para pacientes en los que el nadir y el día de dosis (Día 29, Día 1 del siguiente Ciclo) recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es > 1,5 x 10⁹/L (1500/iL) y cuyo nadir y Día 29, Día 1 del siguiente ciclo el recuento de plaquetas es > 100 x 10⁹/L (100000/uL).

Total área de superficie corporal (ASC) (m ²)	150 mg/m ² (mg diarios)	200 mg/m ² (mg diarios)
0.5	75	100
0.6	90	120
0.7	105	140
0.8	120	160
0.9	135	180
1.0	150	200
1.1	165	220
1.2	180	240
1.3	195	260
1.4	210	280
1.5	225	300
1.6	240	320
1.7	255	340
1.8	270	360
1.9	285	380
2.0	300	400
2.1	315	420
2.2	330	440
2.3	345	460
2.4	360	480
2.5	375	500


 Laboratorio Hiperesional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutica S.N. 14.749

6738




Tabla 3

Combinaciones de cápsulas sugeridas basadas en la Dosis Diaria

Cantidad de Cápsulas Diarias por Concentración (mg)

Total Dosis	250	100	20	5
Diaria (mg)				
200	0	2	0	0
205	0	2	0	1
210	0	2	0	2
215	0	2	0	3
220	0	2	1	0
225	0	2	1	1
230	0	2	1	2
235	0	2	1	3
240	0	2	2	0
245	0	2	2	1
250	1	0	0	0
255	1	0	0	1
260	1	0	0	2
265	1	0	0	3
270	1	0	1	0
275	1	0	1	1
280	1	0	1	2
285	1	0	1	3
290	1	0	2	0
295	1	0	2	1
300	0	3	0	0
305	0	3	0	1
310	0	3	0	2
315	0	3	0	3
320	0	3	1	0
325	0	3	1	1
330	1	0	4	0
335	1	0	4	1


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandrero
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico A.N. 14.749

6738



340	0	3	2	0
345	0	3	2	1
350	1	1	0	0
355	1	1	0	1
360	1	1	0	2
365	1	1	0	3
370	1	1	1	0
375	1	1	1	1
380	1	1	1	2
385	1	1	1	3
390	1	1	2	0
395	1	1	2	1
400	0	4	0	0
405	0	4	0	1
410	0	4	0	2
415	0	4	0	3
420	0	4	1	0
425	0	4	1	1
430	1	1	4	0
435	0	4	1	3
440	0	4	2	0
445	0	4	2	1
450	1	2	0	0
455	1	2	0	1
460	1	2	0	2
465	1	2	0	3
470	1	2	1	0
475	1	2	1	1
480	1	2	1	2
485	1	2	1	3
490	1	2	2	0
495	1	2	2	1
500	2	0	0	0

Manipulación y Desecho: Temozolomida causa la rápida aparición de tumores

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Lednoro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6738



malignos en ratas. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas abrenaccidentalmente o resultan dañadas, se deben tomar rigurosas precauciones con el contenido de la cápsula para que el mismo no sea inhalado o entre en contacto con la piel o membranas mucosas. Para la manipulación y el desecho adecuado se deben considerar los procedimientos para las drogas anticancerígenas. Con respecto a este tema se han publicado varios manuales de procedimiento. No existe acuerdo general con respecto a que todos los procedimientos recomendados en estos manuales sean necesarios o adecuados.

CONTRAINDICACIONES

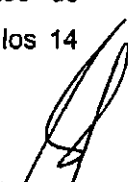
Temozolomida está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la decarbacina (DTIC). Temozolomida está contraindicado para su uso durante el embarazo y en pacientes con mielosupresión severa.

ADVERTENCIAS

El tratamiento con temozolomida puede producir mielosupresión.

Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben tener neutrófilos $1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 100 \times 10^9$. El paciente se debe controlar a los 21 días después de la primera dosis y semanalmente hasta que los neutrófilos se encuentren por arriba de $1,5 \times 10^9/L$ las plaquetas excedan el $100 \times 10^9/L$. En estudios clínicos si las plaquetas son $< 50 \times 10^9/L$ o los neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$ la siguiente dosis se redujo en $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ pero no menos de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Los pacientes que no toleran $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ no deben recibir temozolomida. La mielosupresión generalmente ocurre tarde en el ciclo de tratamiento. Los nadires medios ocurrieron a los 26 días para las plaquetas (rango 21 a 40 días) y a los 28 días para los neutrófilos (rango 1 a 44 días). Sólo el 14% (22/158) de los pacientes que tuvieron nadir de neutrófilos y 20% (32/158) que tuvieron nadir plaquetario pudo haber demorado el comienzo del siguiente ciclo. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas regresaron al nivel normal, en promedio, dentro de los 14 días de recuento de nadir.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico N.N. 14.748

6738



Embarazo: Temozolomida puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Cinco días consecutivos de administración oral de 75 mg/m²/día en ratas y 150 mg/m²/día en conejos durante el período de organogénesis (3/8 y 3/4 del máximo recomendado para las dosis humanas, respectivamente) provocó numerosas malformaciones de los órganos externos, tejidos blandos, y esqueleto en ambas especies. Las dosis de 150 mg/m²/día en ratas y conejos también provocan embrioletalidad, tal como lo indicaron el aumento de resorciones. No existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida del peligro potencial para el feto. Las mujeres con potencial de procreación deben estar advertidas de evitar quedar embarazadas durante la terapia con temozolomida.

PRECAUCIONES

Información para los pacientes: Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y vómitos. Estas son habitualmente auto-limitantes o rápidamente controladas con terapia antiemética estándar. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas se abren accidentalmente o se dañan, se deben tomar severas medidas de precaución con el contenido de la cápsula para evitar la inhalación o contacto con la piel o membranas mucosas. La medicación debe mantenerse alejada de niños y mascotas.

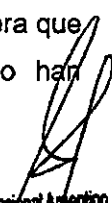
INTERACCIONES

La administración de ácido valproico disminuye el clearance de temozolomida en aproximadamente 5%. Se desconoce la implicancia clínica de este efecto.

Pacientes con Deterioro Hepático o Renal Severo: Se debe tener precaución cuando temozolomida se administra a pacientes con deterioro hepático o renal severo (ver *Poblaciones especiales*).

Poblaciones Especiales:

Ancianos: Los estudios clínicos de temozolomida no incluyen suficiente cantidad de sujetos de 65 años o más para determinar si respondieron de diferente manera que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Legnaro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

6738



identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos más jóvenes y los de más edad. Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes ancianos.

En la población en estudios con astrocitoma anaplásico, los pacientes de 70 años o más tuvieron una mayor incidencia de neutropenia grado 4 y trombocitopenia grado 4 (2/8; 25%, $p=0,31$ y 2/10; 20%, $p=0,09$, respectivamente) en el primer ciclo de terapia que los pacientes por debajo de los 70 años de edad.

Test de Laboratorio: Se debe obtener un recuento de sangre completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis). Los recuentos sanguíneos deben realizarse semanalmente hasta la recuperación si ANC cae debajo de $1.5 \times 10^9/L$ y si el recuento de plaquetas cae por debajo de $100 \times 10^9/L$.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

No se realizaron estudios estándar sobre carcinogenicidad con temozolomida.

Temozolomida fue mutagénico in vitro en bacterias (Test de Ames) y clastogénico en células de mamífero (ensayos sobre linfocitos de sangre periférica en humanos).

No se han realizado estudios de la función reproductiva con temozolomida.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo Categoría D: (Ver Advertencias)


Madres que amamantan: Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana.

Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y dado el potencial de reacciones

adversas serias en lactantes con temozolomida, las pacientes que reciban este medicamento deben interrumpir la lactancia.

Tabla 4.

Reacciones Adversas Informadas en el Estadio de Grupo Cooperativo Pediátrico (> 10%)		
	Cantidad (%) de Pacientes tratados con temozolomida	
Reacciones Adversas Sistema Corporal/Clase de órgano	Todos los Episodios	Gr3/4
Sujetos que Informaron una Reacción Adversa	107 (88)	69 (57)


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico N.º. 14.749



Cuerpo como un todo	22(18)	13(11)
Sistema Nervioso Central y Periférico		
Córtex del SNC cerebral central		
Sistema Gastrointestinal	56 (46)	5(4)
Náuseas	62(51)	4(3)
Vómitos		
Plaquetas, Hemorragias y Coagulación	71 (58)	31 (25)
Trombocitopenia		
Trastornos de las células de glóbulos rojos	62(51)	7(6)
Disminución de hemoglobina	71 (58)	21 (17)
Trastornos de RES y células de glóbulos blancos	73 (60)	48 (39)
Disminución de C GB	62 (51)	24 (20)
Linfopenia -		
Neutropenia		
<p>a. Los diferentes tumores incluyeron los siguientes: meduloblastoma-PNET, glioblastoma, astrocitioma bajo grado, tumor del tallo cerebral, ependimoma, glioma mixto, oligodendroglioma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, pineoblastoma, sarcoma de la parte alveolar blanda, neurofibrosarcoma, glioma óptico, y osteosarcoma.</p>		

Uso Pediátrico: No se ha demostrado la efectividad de temozolomida en niños.


 Laboratorio Internacional Argentino S.r.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

(ver Tabla 4).

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento consistieron en náuseas, vómitos, cefaleas y fatiga. Estas reacciones fueron por lo general de grado 1 ó 2 (0-5 episodios de vómito en 24 horas) y fueron de carácter autolimitado o se controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de severas náuseas y vómitos fue del 10% y el 6%, respectivamente.

La mielosupresión (trombocitopenia) fue la reacción adversa dosis limitante. Esta se presenta dentro de los pocos primeros ciclos de terapia y no fue acumulativa.

Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y después de la comercialización de temozolomida:

- Infecciones:

Raras: Infecciones oportunista, incluyendo neumonía por *Pneumocistis Carinii*.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia o linfopenia (grado 3-4). *Poco*

frecuentes: Pancitopenia, leucopenia, anemia (grado 3-4).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Anorexia. *Frecuentes:* Pérdida de peso.

- Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea. *Frecuentes:* Somnolencia, mareo, parestesia.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Disnea.

- Trastornos gastrointestinales:


Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento. *Frecuentes:* Diarrea, dolor abdominal, dispepsia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Rash, alopecia, prurito. *Muy raros:* Urticaria, exantema, eritrodermia, eritema multiforme.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Fatiga. *Frecuentes:* Fiebre, astenia, dolor, escalofríos, malestar general, alteraciones en el gusto. *Muy raros:* Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema.


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

La toxicidad dosis limitante fue hematológica y se informó con las dosis de 1000 mg/m²

y de 1250 mg/m². Hasta 1000 mg/m² se ha tomado como una sola dosis, con el esperado efecto y neutropenia y trombocitopenia como resultado. En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. De ser necesario se deben adoptar medidas de soporte.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE
BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACIONES

TEMOZOLOMIDA 20MG – 100MG – 250MG para todas sus concentraciones en envases con 20 cápsulas.

Envases con 250, 500 y 1000 cápsulas para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado n°

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



6738



TEMOZOLOMIDA FADA
TEMOZOLOMIDA 20 mg - 100 mg - 250 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

Composición

Cada cápsula TEMOZOLAMIDA contiene:

Temozolomida 20 mg

Excipientes:


Glicolato sódico de almidón	5 mg
Acido esteárico	4 mg
Acido Tartárico	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.3 mg
Lactosa anhidra c.s.p	250 mg
Gelatina	57.0mg
Dioxido de titanio (E171)	3.50 mg

Cada cápsula TEMOZOLOMIDA 100 contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	25 mg
Acido esteárico	7 mg
Acido tartárico	4 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Lactosa anhidra c.s.p	450 mg
Gelatina	57 mg
Dioxido de titanio (E171)	3.50mg


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6738



Cada cápsula TEMOZOLAMIDA contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón	40 mg
Acido esteárico	9 mg
Acido tartárico	5 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.8 mg
Lactosa anhidra c.s.p	550 mg
Gelatina	57 mg
Dióxido de titanio (E171)	3.50 mg

QUE ES TEMOZOLAMIDA FADA Y PARA QUE SE UTILIZA:

La TEMOZOLAMIDA es un agente Antineoplásico. Las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario, es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona.

QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TEMOZOLAMIDA FADA:

Temozolomida esta contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la decarbacinina (DTIC). Temozolomida esta contraindicado para su uso durante el embarazo y en pacientes con mielosupresión severa.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:

El tratamiento con temozolomida puede producir mielosupresión.

Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben tener neutrófilos $1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 100 \times 10^9$. El paciente se debe controlar a los 21 días después de la primera dosis y semanalmente hasta que los neutrófilos se encuentren por arriba de $1,5 \times 10^9/L$ las plaquetas excedan el $100 \times 10^9/L$. En estudios clínicos si las plaquetas son $< 50 \times 10^9/L$ o los neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$ la siguiente dosis se redujo en 50 mg/m^2 pero no menos de 100 mg/m^2 .

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y vómitos. Estas son habitualmente auto-limitantes o rápidamente controladas con terapia antiemética estándar. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas se abren accidentalmente o se dañan, se deben tomar severas medidas de

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

6738



precaución con el contenido de la cápsula para evitar la inhalación o contacto con la piel o membranas mucosas. La medicación debe mantenerse alejada de niños y mascotas.

NO TOME TEMOZOLAMIDA FADA:

Algunos pacientes no deberán iniciar terapia con este medicamento sin consultar previamente a su médico para determinar si Temozolamida es adecuado para usted.:

- Niños y Mascotas
- Mujeres embarazadas
- Mujeres que estén amamantando.

COMO TOMAR TEMOZOLAMIDA FADA:

La dosis de temozolomida debe ajustarse de acuerdo al nadir y recuento de neutrófilos y de plaquetas en el ciclo previo y a los recuentos de neutrófilos y plaquetas al momento de iniciar el siguiente ciclo.

La dosis es de 150 mg/m² por vía oral una vez al día durante 5 días por cada ciclo de tratamiento de 28 días. Si tanto el nadir y el día de la dosis (Día 29, Día 1 del siguiente ciclo), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) son $> 1,5 \times 10^9/L$ (1500/uL), y ambos, el nadir y el Día 29, Día 1 del siguiente ciclo, el recuento de plaquetas es $> 100 \times 10^9/L$ (100.000/uL), la dosis se puede aumentar a 200 mg/m²/día durante 5 días consecutivos por cada ciclo de tratamiento de 28 días.

NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON TEMOZOLAMIDA FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento consistieron en náuseas, vómitos, cefaleas y fatiga. Estas reacciones fueron por lo general de grado 1 ó 2 (0-5 episodios de vómito en 24 horas) y fueron de carácter autolimitado o se controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de severas náuseas y vómitos


Laboratorio Integración El Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6738



fue del 10% y el 6%, respectivamente.

La mielosupresión (trombocitopenia) fue la reacción adversa dosis limitante. Esta se presenta dentro de los pocos primeros ciclos de terapia y no fue acumulativa.

Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y después de la comercialización de temozolomida:

- Infecciones:

Raras: Infecciones oportunista, incluyendo neumonía por *Pneumocistis Carinii*.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia o linfopenia (grado 3-4). *Poco frecuentes:* Pancitopenia, leucopenia, anemia (grado 3-4).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Anorexia. *Frecuentes:* Pérdida de peso.

- Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea. *Frecuentes:* Somnolencia, mareo, parestesia.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Disnea.

- Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento. *Frecuentes:* Diarrea, dolor abdominal, dispepsia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:


Frecuentes: Rash, alopecia, prurito. *Muy raros:* Urticaria, exantema, eritrodermia, eritema multiforme.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Fatiga. *Frecuentes:* Fiebre, astenia, dolor, escalofríos, malestar general, alteraciones en el gusto. *Muy raros:* Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema.

SOBREDOSIFICACION:

La toxicidad dosis limitante fue hematológica y se informó con las dosis de 1000 mg/m² y de 1250 mg/m². Hasta 1000 mg/m² se ha tomado como una sola dosis, con el esperado efecto y neutropenia y trombocitopenia como


Laboratorio Farmacológico Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacológico M.N. 14.749

6738



resultado. En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. De ser necesario se deben adoptar medidas de soporte.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

TEMOZOLOMIDA 20 mg – 100 mg – 250 mg : para todas sus concentraciones en envases con 20 cápsulas.

Envases con 250, 500 y 1000 cápsulas para USO HOSPITALARIO

EXCLUSIVO.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro


Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:/...../.....


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián/ Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002358-13-9

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6738**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Clasificación ATC: L01AX03.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad o mejora de la sobrevida.

Concentración/es: 20.00 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20.00 mg.

Excipientes: GELATINA 57.0 mg, ACIDO ESTEARICO 4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 mg, ACIDO TARTARICO 2 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 3.50 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 5 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 250 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR (SILICA) Y TAPA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15°C. hasta 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad o mejora de la sobrevida.

Concentración/es: 100.00 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100.00 mg.

Excipientes: GELATINA 57.0 mg, ACIDO ESTEARICO 7 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.6 mg, ACIDO TARTARICO 4 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 3.50 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 25 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 450 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR (SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15°C. hasta 25°C.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA FADA.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad o mejora de la sobrevida.

Concentración/es: 250.00 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250.00 mg.

Excipientes: GELATINA 57.0 mg, ACIDO ESTEARICO 9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.8 mg, ACIDO TARTARICO 5 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 3.50 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 40 mg, LÁCTOSA ANHIDRA C.S.P.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

550 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR (SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS DURA, SIENDO LAS 3 ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15°C. hasta 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado N° **57522**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **23 SEP 2014** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6738**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.